Aus dem Anatomischen Institut
der Freien Universität Berlin
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. M. Pospisil)

UNTERSUCHUNGEN ZUR KONTRAINDIKATION GRAVIDITÄT DER ROTEN LISTE 1974 FÜR ALOE-HALTIGE ARZNEIMITTEL

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Elke Bangel
aus Westhofen/Rheinhessen

1976

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547205_0088

Aus dem Anatomischen Institut der Freien Universität Berlin (Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. M. Pospisil)

Untersuchungen zur Kontraindikation Gravidität der Roten Liste 1974 für Aloe-haltige Arzneimittel.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde an den

medizinischen Fachbereichen

der

Freien Universität Berlin

von

Elke Bangel

aus

Westhofen/Rheinhessen

Referent: Prof. Dr. med. M. Pospisil

Korreferent: Prof. Dr. med. F. v. Bruchhausen

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Tag der Promotion: 19. März 1976

GLIEDERUNG

1. Wirkungen und Nebenwirkungen von Laxantien

2. Laxierende Wirkung und Nebenwirkungen der Anthraglykoside.

3. Wirkungen und Nebenwirkungen von Aloe-Präparaten.

4. Experimentelle Untersuchungen

4.1 Methoden

4.2 Untersuchungen zur Toxizität verschiedener Aloe-Präparationen an erwachsenen Wistar-Ratten.

4.3 Untersuchungen zur laxierenden Wirkung von verschiedenen Aloe-Präparationen an erwachsenen Wistarratten.

4.4 Untersuchungen zum Einfluß von Aloe-Präparationen auf die Schwangerschaft von Wistarratten.

4.5 Untersuchungen zur Teratogenität von Aloe-Präparationen bei Wistarratten.

4.6 Diskussion der tierexperimentell gewonnenen Resultate.

5. Diskussion der Kontraindikation A 35 der Roten Liste 1974 für Aloe und andere anthrachinonhaltige Drogen (in höherer Dosierung).

6. Zusammenfassung

7. Literatur

Abbildungen

Lebenslauf

1. Wirkungen und Nebenwirkungen von Laxantien.

Die modernen Lehrbücher der Pharmakologie (z.B. MUTSCHLER 1973) unterteilen die medizinisch genutzten Laxantien in

1.) Dünndarmwirksame Substanzen, z.B. Ricinusöl;

2.) Dickdarmwirksame Substanzen

   a) Anthraglykosidhaltige pflanzliche Drogen, z.B. Rhabarber, Sennesblätter, Faulbaumrinde, Aloe;

   b) Synthetika, wie Dianthron, Phenolphthalein, Oxyphenisatin, Bisacodyl;

   c) Schwefel

3.) Füllungsperistaltik auslösende Substanzen

   a) Salzlösungen, z.B. von Magnesium- oder Natriumsulfat;

   b) Quellstoffe wie Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Agar-Agar u.a.;

4.) Gleitmittel wie das oberflächenaktive Natrium-dioctyl-sulfosuccinat (als wirkungsverstärkender Zusatz in dickdarm-wirksamen Präparaten);

5.) Substanzen mit auslösender Wirkung für den Defäkationsreflex im Enddarm, z.B. Sorbit oder Glycerin in Mikroklysmen für Kleinkinder.

Der medizinische Wert einer Therapie mit Laxantien ist umstritten, zumal mit allen laxierend wirkenden Stoffen bei (meist) unnötigem Dauergebrauch Folgen des Kaliumverlustes auftreten (z.B. SCHWARTZ & RELLMAN 1953; BERNING et al. 1961). Es muß jedoch bemerkt werden, daß

ein folgenschwerer Kaliummangel nur bei solchen Patienten erwartet werden muß, die über Monate hindurch tägliche Überdosen laxierend wirksamer Präparate im Sinne eines echten Laxantienabusus einnehmen.

Die Einteilung der Laxantien weist auf die unterschiedlichen Wirkorte der Substanzen im Verdauungstrakt hin. Von den binnen weniger Stunden abführend wirkenden Substanzen, die am Dünndarm angreifen, ist heute nur noch Ricinusöl im Gebrauch, da die früher als "Drastika" genutzten Drogen Crotonöl, Jalapaharz, Colocynthenextrakt und Podophyllin wegen schwerer Darmschädigungen heute obsolet sind. Die nicht ganz ungefährliche Verwendung von Schwefel wird wegen der möglichen Entstehung von Schwefelwasserstoff im Darmtrakt heute gleichfalls abgelehnt. Das dünndarm-wirksame Ricinusöl wirkt vermutlich als Histaminliberator, da es durch Antihistamine gehemmt wird.

Nichtresorbierbare Salze (Glauber- und Bittersalz) sollen, ähnlich wie Quellstoffe, zu einer verminderten Wasserresorption aus dem Dickdarm und damit zu einer Vermehrung und Verflüssigung des Dickdarminhaltes führen, durch die dann die Füllungsperistaltik ausgelöst werden soll. Wie die Auslösung des Defäkationsreflexes durch Mikroklysmen aus Glycerin oder Sorbit entsteht ist unbekannt.

Auch über die am Dickdarm angreifenden und meist 6 - 10 Stunden nach Einnahme wirksamen Substanzen der Anthra-

glykoside und der symthetischen Stoffe ist nur sehr wenig gesichert. Die Synthetika Bisacodyl[x] und Acetphenolisatin sollen nicht resorbiert und durch Kontaktwirkung an der Schleimhaut aktiv werden. Da jedoch Bisacodyl auch rektal gegeben werden kann und dann bereits innerhalb von 15 Minuten eine Defäkation herbeiführt (MUTSCHLER 1973), muß die Kontaktwirkung der modernen Synthetika mit einiger Vorsicht angesehen werden. Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch sind die Synthetika praktisch frei von unerwünschten Nebenwirkungen. Bei Überdosierungen können wie nach den anderen Laxantien Koliken auftreten. Bei langdauernder Überdosierung von synthetischen Laxantien besteht jedoch die Gefahr des Auftretens schwerer toxischer Leberschäden (DOMSCHKE & DOMSCHKE 1974) - eine Bestätigung dieses Verdachtes sollte an eine Einschränkung der freien Verfügbarkeit von z.B. Bisacodylhaltigen Laxantien denken lassen.

2. Laxierende Wirkung und Nebenwirkungen der Anthraglykoside.

Die teilweise jahrtausendlang medizinisch genutzten anthraglykosidhaltigen Drogen sind (TEUSCHER 1972):

Radix Rhei (Rhabarberwurzel): 3 - 12% Anthracenderivate.

Cortex Frangulae (Faulbaumrinde): 5 - 8% Anthracenderivate.

Cortex Rhamni purshianae (= Cascara sagrada): ca. 4 - 6% Anthracenderivate.

[x] vgl. Nachtrag S. 42

Folia et Fructus Sennae (Sennesblätter und -früchte)
Anthracengehalt 2 - 3%

Aloe (eingedicktes Sekret verschiedener Aloe-Arten)
Gehalt an Aloin 18 - 21% (Mindestgehalt nach verschiedenen Pharmakopoen).

Eine einmalige Einnahme laxierender Anthraglykosid-Drogen führt bei ausreichender, vom oft wechselnden Gehalt abhängiger Dosierung nach 6 - 12 Stunden zur Defäkation eines wasserhaltigen breiigen Kotes. Nach verschiedenen Autoren (z.B. W. SCHMID 1952) erfolgt im Darmtrakt zunächst aus den Anthraglykosiden eine Abspaltung der Zuckeranteile durch bakterielle Glykosidasen, der sich dann durch andere Coli-Enzyme eine Reduktion der in den Drogen vorliegenden Hydroxyanthrachinone zu den wirksamen Anthronen und Anthranolen anschließt. Ob die anthraglykosid-haltigen Drogen wie die chemisch durch das Vorkommen mehrerer Phenolringe ähnlichen Synthetika nur durch Kontaktwirkung an der Dickdarmschleimhaut wirksam werden oder ob sie zumindest teilweise resorbiert werden und dann zur Wirkung gelangen ist noch völlig unklar. Parenterale Zufuhr von Anthraglykosiden kann - ähnlich wie die rektale Applikation von Bisacodyl - eine Defäkation auslösen. Eine geringe Ausscheidung von Anthrachinonen nach oraler Applikation von Anthraglykosiden wird im Harn beobachtet.

Nur von Aloe und Sennesdroge sind die laxierenden Bestandteile genauer bekannt. Die Inhaltsstoffe von Sennesblät-

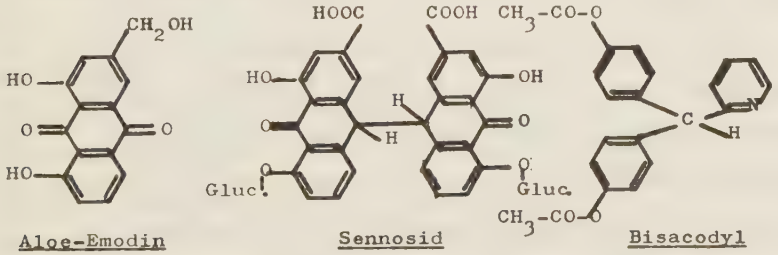
tern sollen nach experimentellen Untersuchungen von STRAUB & TRIENDL (1937) sowie von VALETTE & HUREAU (1957) synergistisch wirken. Aloin ist der wirksame Hauptbestandteil von Aloe (vgl. AUTERHOFF 1953; AUTERHOFF & BALL 1954), kommt aber auch in Cascara sagrada (LIDDELL et al. 1942) vor.

Abgesehen vom chronischen Abusus sind beim Gebrauch von anthraglykosidhaltigen Drogen zur Laxierung keine besonderen Nebenwirkungen zu erwarten. Bei häufigerer Anwendung kann eine submuköse Einlagerung von Melanin oder Lipofuscin im Darmtrakt, speziell im Rektum erfolgen - diese Melanosis coli wird als harmlos und wahrscheinlich reversibel erachtet (DOMSCHKE & DOMSCHKE 1974).

3. Wirkungen und Nebenwirkungen von Aloe-Präparaten.

Im Gegensatz zu allen übrigen Anthraglykosid-Drogen ist die Verwendung von Aloe mit Kontraindikationsvorstellungen wie Gravidität, Laktation, Menstruation, Hämorrhoiden verbunden. Moderne Pharmakologie-Lehrbücher erwähnen diese Vorstellungen oder weisen ausdrücklich auf sie hin. MUTSCHLER (1973, S. 301) schreibt: "Die Nebenwirkungen sind - sieht man vom chronischen Abusus ab - gering. Nur Aloe sollte während der Menstruation und Gravidität sowie bei Hämorrhoiden nicht eingenommen werden, da es eine starke Hyperämie des kleinen Beckens hervorruft.". KUSCHINSKY & LÜLLMANN (1974) notieren ähnlich: "Für alle Indikationen, bei denen es

nicht auf eine prompte Wirkung ankommt, sind die Emodine zu empfehlen. Eine Ausnahme bildet Aloe, das neben dem Glykosid darm- und nierenreizende Gifte enthält, es sollte nicht verwendet werden." HAUSCHILD (196o) meint: "Aloe bewirkt innerhalb von 8 - 12 Stunden breiige Entleerungen und kann zu stärkeren lokalen Reizwirkungen und Blutfülle im kleinen Becken führen, weshalb es bei Gravidität, Hämorrhoiden und Nierenaffektionen sowie während der Menstruation vermieden werden soll." Diese Zitate lassen sich beliebig aus anderen Lehrbüchern ergänzen, Quellen für diese Angaben finden sich jedoch nicht. Während HAUSCHILD und MUTSCHLER die Hyperämie des kleinen Beckens für mögliche Nebenwirkungen als Ursache ansehen, wollen KUSCHINSKY & LÜLLMANN wegen des Vorkommens begleitender Darm- und Nierentoxine Aloe für obsolet erklären. Derartige Reizstoffe sind jedoch in der Faulbaumrinde enthalten, die deshalb vor medizinischer Verwendung erst mindestens ein Jahr gelagert wer-



Aloe-Emodin Sennosid Bisacodyl

(Emodine = Aglukone der Anthraglykoside)

den muß, wie in pharmakognostischen Büchern (z.B. TEUSCHER 1973) beschrieben wird.

Der Angriffspunkt von Aloe im Dickdarm wurde bereits 1912 von MEYER-BETZ & GEBHARDT mittels Röntgenuntersuchung der Darmperistaltik festgestellt.

Extractum Aloes, der gekochte und eingedickte Saft verschiedener, meist südafrikanischer Aloe-Arten, wird auf einen Gehalt von mindestens 18% Aloin, dem Hauptinhaltsstoff, eingestellt (Methoden vgl. LUCKNER 1966) und stellt unter den Anthraglykosiden "die am kräftigsten wirksame Droge dieser Reihe"(HAUSCHILD 1960). Neben Sennesdroge ist Aloe die in deutschen Arzneimitteln am häufigsten verwendete laxierende pflanzliche Anthraglykosiddroge (Rote Liste 1974).

Neben Aloin kommt in der Rohdroge eine große Anzahl weiterer Anthraglykoside und Anthrachinone ohne Bindung an Kohlenhydrate vor (HÖRHAMMER 1963; McCARTHY & HAYNES 1967; McCARTHY 1968, 1969; McCARTHY & MAPP 1970), zusätzlich noch pflanzliche Harze, doch wird die therapeutisch genutzte Aloe-Wirkung auf den Hauptwirkstoff Aloin bezogen (AUTERHOFF & BALL 1954; AUTERHOFF & DENNINGER 1958). In der Nachkriegszeit wurde von DÖPP (1953, 1955) auf eine tuberkulostatische Wirkung von Aloe aufmerksam gemacht. Stark verdünnte Lösungen von Aloe wirken als Bittermittel (GLATZEL 1968). Eine einmalige Einnahme von ca. 4o mg reinem Aloin bzw. von 1oo - 3oo mg Roh-Aloe bewirkt binnen 8 - 12 Stunden, "z.B. abends genommen am Morgen" breiige Entleerungen "ohne Störungen des Appetits und ohne Gewöhnung nach sich zu ziehen" (TAPPEINER 1913).

Exakte Angaben zur Humantoxizität von Aloe sind praktisch unbekannt, sieht man davon ab, daß offenbar wegen der volksmedizinischen Gleichsetzung von Geburt/Abtreibung und Darmentleerung Aloe als Abortivum angewendet wurde, wie bereits ältere Autoren (z.B. TAPPEINER 1913) mitteilen. Nach TAPPEINER wirken größere Gaben "drastisch mit hochgradiger Kongestionierung der Beckenorgane, weshalb die Aloe auch als Emmenagogum und kriminelles Abortivum gebraucht wird". Über den "Erfolg" derartiger Abtreibungsversuche und die verwendeten Drogenmengen sind allerdings keine Angaben erhältlich. OETTEL (1934) verfügt über ganze zwei Vergiftungsfälle mit Aloe aus den Jahren 1863 und 1900, die zumal noch nicht einwandfrei auf Aloe zurückgeführt werden können und bei denen nach Einnahme von 5g Aloe Vergiftungserscheinungen und nach Einnahme von 8g der Droge der Tod eingetreten sein sollen.

Tierexperimentelle Angaben zur Pharmakologie der Laxantien sind nur sehr spärlich in der zur Verfügung stehenden Literatur enthalten. Von allen Untersuchern (AUTERHOFF 1953; AUTERHOFF & BALL 1954; FERGUSON 1956; MAPP & McCARTHY 1970; L. SCHMIDT 1959; SCHULTZ 1952) wird auf die sehr ausgeprägte unterschiedliche Ansprechbarkeit der Versuchstiere (Ratten, Mäuse, Katzen) und die dadurch mitverursachten Probleme der Übertragbarkeit tierexperimenteller Resultate auf den Menschen verwiesen. Speziell die Zahlenangaben zur tierexperimentell wirksamen laxierenden Dosis von Aloe (AUTERHOFF 1953; AU-

TERHOFF & BALL 1954; MAPP & McCARTHY 1970; L. SCHMIDT 1959) sowie die Versuche, eine Tiertoxizität von Aloe festzustellen, zeigen derart große Streuungen, daß neben Unterschieden im Drogenmaterial und der Artspezifität auch ein Einfluß der verschiedenen zur Feststellung der laxierenden Wirkung verwendeten Verfahren angenommen werden muß. Derartige Verfahren wurden von LENZ 1923, AUTERHOFF & BALL 1954, FERGUSON 1956, MAPP & McCARTHY 1970 sowie von L. SCHMIDT 1959 entwickelt. Als einziger Hinweis einer Prüfung von Aloe bei trächtigen Tieren findet sich bei L. SCHMIDT (1959) als kurzer Hinweis die Angabe, daß an trächtigen Ratten die tägliche Verabfolgung der doppelten Wirkungsdosis über die gesamte Trächtigkeitsdauer keine abträglichen Wirkungen auf Muttertiere und Feten habe. In den großen Zusammenstellungen über die experimentelle Pränatal-Toxikologie durch v. KREYBIG (1968) bzw. über die teratogenen Agenzien von SHEPARD (1973) fehlen Angaben über eine Teratogenität von Aloe oder Aloin vollständig - auch andere Anthrachinone sind anscheinend nie untersucht worden.

Nach HÜTER (1975) sind in der menschlichen Schwangerschaft folgende Substanzgruppen bzw. Einzelsubstanzen absolut kontraindiziert: Tetracycline, (Dihydro-)Streptomycin, Stilbenderivate, androgen-aktive Progestagene, Androgene und Anabolika, Thyreostatika und Thiouracil, Carbutamid und Tolbutamid, Dicumarol-Antikoagulantien, Chinin, Chloroquin und Metromidazol, Thalido-

mid, Gluthetimid, LSD, alle Zytostatika und eventuell noch Cyclamat. Zu diesen Substanzen, die mit wenigen Ausnahmen wegen ihrer Teratogenität in der Schwangerschaft nicht verwendet werden dürfen, müßten nach der Kontraindikationsangabe A 35 Gravidität "Aloe und andere anthrachinonhaltige Drogen (in höherer Dosierung)" hinzugefügt werden, obgleich keine Angaben aus der wissenschaftlichen Literatur hierfür sprechen.

Aus diesem Grund wurde versucht festzustellen

1. lassen sich an Wistarratten mit Roh-Aloe und Aloin Angaben zur LD_{50} ermitteln und zeigen sich Unterschiede zwischen der Gesamtdroge und ihrem Hauptwirkstoff ?
2. Existiert eine mittlere effektive Dosis für Aloin bzw. für auf Aloin standardisierte Drogenpräparate bezüglich der laxierenden Wirkung bei Ratten ?
3. Zeigt eine längerzeitige Applikation einer mittleren Aloe- bzw. Aloingabe Wirkungen an den behandelten Tieren ?
4. Wird durch Aloe bzw. Aloin die Trächtigkeit von Wistarratten beeinflußt ?
5. Führen Aloe- bzw. Aloingaben in der Phase der Organogenese bei trächtigen Wistarratten zu teratogenen Schädigungen ?

4. Experimentelle Untersuchungen

4.1 Methoden

Tiermaterial: Verwendet wurden für die pharmakologischen und toxikologischen Untersuchungen männliche und weibliche Wistarratten (Stamm SW 69), die ursprünglichen SPF-Zuchten entstammten. Die Tiere erhielten Altromin-R-Futter und Leitungswasser ad libitum. Bei den Untersuchungen zur akuten und subchronischen Toxizität wurden die Tiere vor Applikation der Pharmaka 4 Stunden bei Nahrungsentzug gehalten. Die Zucht erfolgte bei 25°C Zuchtraumtemperatur und 5o - 6o % Luftfeuchte. Es kam ein veränderter Hell-Dunkel-Zyklus zur Anwendung mit Lichtperioden von 12 Uhr mittags bis 4 Uhr morgens. An den Applikationstagen wurden die Pharmaka gegen 12 Uhr mittags appliziert.

Für die Teratogenitätsexperimente wurde morgens 1 ♂ zw. 8 und 1o Uhr zu je drei Weibchen gesetzt. Nach der Paarung wurden die Vaginalabstriche auf die Anwesenheit von Spermien untersucht. Bei positivem Spermiennachweis ist in ca. 8o% der Fälle mit einer Befruchtung und nachfolgenden Schwangerschaft zu rechnen. Der Tag des positiven Spermiennachweises in den Vaginalabstrichen wurde als Tag Null für die Berechnung der Schwangerschaftszeiten eingesetzt.

Untersuchungen zur Teratogenität: Am 21. Tag post conceptionem (exakt: 21,5) wurden die Feten den Muttertieren durch Sectio entnommen. Hierbei wurde festgestellt:

Gewicht des Muttertieres - Zahl der Feten - Zahl der lebenden Feten - Zahl der toten Feten - Anzahl der Resorptionen - Gewicht der einzelnen Feten - Inspektion auf makroskopisch sichtbare Mißbildungen.

Zur genaueren Untersuchung auf Skelettanomalien sowie zur Vorbereitung der morphometrischen Messung wurden die Feten für 14 Tage in 1o %iger Formalinlösung fixiert, danach wurden Haut, Augen, subkutanes Fettgewebe sowie sämtliche Eingeweide entfernt. Der Restfetus wurde anschließend für ca. 1 Stunde in destilliertem Wasser gewaschen, danach für 12 Stunden in Aceton eingebracht, das nach den ersten 2o Minuten einmal gewechselt wurde.

Die Aufhellung der Feten und Anfärbung des Skeletts erfolgte in Anlehnung an JENSH & BRENT (1966) durch 6 - 8tägiges Behandeln der Feten mit 1o %iger KOH, in der 6 mg Alizarin/1 gelöst waren. Jeweils bei Braunfärbung wurde die Farblösung erneuert. In den letzten beiden Tagen der Färbeprozedur wurde die 1o %ige KOH durch 1 %ige KOH ersetzt. Die aufgehellten und angefärbten Feten kamen danach für 12 Stunden in ein 1:2:2-Gemisch aus Benzylalkohol, Äthanol und Glyzerin und wurden dann bis zur Messung bzw. Inspektion in Glyzerin aufbewahrt.

Bei der Inspektion wurde die Ossifikation von Scapula, Clavicula und der Ossa coxae notiert. Die Zahl der Ossifikationspunkte von Sternum, Wirbelkörpern, Metatarsalia und Metacarpalia sowie die Anzahl der Rippen wurden ausgezählt. Gleichzeitig wurde auf Verformungen der Skelettelemente geachtet.

Länge und Breite des Os interparietale sowie die Längen der Extremitätenknochen Humerus, Radius, Ulna, Femur, Tibia und Fibula wurden mittels ZEISS-Meßokular gemessen, wobei zur Messung konstant eine 1ofache Vergrößerung eingestellt war (1o Skalenteile = 1 mm; vgl. Tab. 5).

Substanzen: Die nachfolgend beschriebenen Präparationen wurden freundlicherweise von der Firma STEINER & Co., Deutsche Arzneimittel-Gesellschaft, Berlin, überlassen, wofür auch an dieser Stelle noch einmal herzlich gedankt sei. Es kamen in den vorliegenden Untersuchungen zur Anwendung:

Aloe-Rohdroge (Versuche zur laxierenden Wirkung und zur Toxizität);

Aloin-Reinsubstanz (Toxikologie, laxierende Wirkung, Teratologie);

Extr. Aloes DAB 7, eingestellt auf einen Gehalt von ca. 2o % Aloin (Toxikologie, laxierende Wirkung, Teratologie);

Aristochol^{R}-Konzentrat (Toxikologie, Teratologie), ein Granulat, bestehend aus (in 1,5 g):

Extr. Chelidon. sicc. 24 mg (o,3 mg Chelidonium-Alkaloide, berechnet als Chelidonin),

Extr. Curcum. xanth. sicc. 14 mg (o,2 mg Curcumin),

Extr. Card. Mar. sicc. spir. e fruct. 9 mg,

Extr. Aloes DAB 7 1oo mg (22,5 mg Aloin),

Pankreatin (4 x NF XIII) 22,5 mg.

Aristochol^{R}-Konzentrat wird bei chronischen Cholezystopathien therapeutisch eingesetzt (PILZ 1975).

Die Applikation sämtlicher Substanzen erfolgte in Form wässriger Lösungen bzw. Aufschwemmungen oral mittels Schlundsonde. Die Kontrollen erhielten jeweils aliquote Mengen Wasser appliziert.

Einzelheiten über die applizierten Dosierungen sowie über Applikationsintervalle müssen in den nachfolgenden Abschnitten nachgelesen werden.

4.2 Untersuchungen zur Toxizität verschiedener Aloe-Präparationen an erwachsenen Wistarratten.

a) Versuche zur Feststellung der akuten Toxizität.

Zur Anwendung kamen bei männlichen wie weiblichen Ratten in einem Dosisbereich zwischen 5o - 5oo mg Aloin/kg, 25o - 25oo mg/kg Extr. Aloes DAB 7 bzw. Rohdroge sowie 1oo - 1ooo mg Aristochol^{R}-Konzentrat/kg. Für Aloe-Rohdroge und Extr. Aloes DAB 7 wurde Aloin als Vergleichssubstanz gewählt, wobei der Droge bzw. dem Extrakt ein Gehalt von ca. 2o% Aloin zugrundegelegt wurde.

Die Drogen- bzw. Arzneimittel-Applikation erfolgte in jedem Fall gegen 12 Uhr, dem Beginn der Lichtperiode unserer Tierhaltung. Den Tieren war bei freiem Zugang zum Trinkwasser für 4 Stunden, in den Dosierungen über 5oo mg/kg über Nacht das Futter entzogen worden. Nach der Substanzapplikation erhielten die Tiere wieder Futter ad libitum.

Die Tiere wurden zunächst bis 18 Uhr stündlich, dann am anschließenden Tag und weiter bis zu 7 Tagen nachbeobachtet. Jedes Tier überlebte, eine letale Dosis war im angegebenen Bereich nicht festzustellen. Als Zeichen einer Wirkung trat nach ca. 5 - 6 Stunden, mit individuellen Schwankungen und ohne erkennbare Dosis-Abhängigkeit, der Abgang von geformtem, aber sehr feuchtem Kot ein, der sich auch am nachfolgenden Tag feststellen ließ.

Die Tiere wurden für die Untersuchungen z.T. mehrmals verwendet, jedoch mit behandlungsfreien Intervallen von mindestens 1o Tagen.

b) Versuche zur sub-chronischen Toxizität.

In diesem Versuch sollte eine mehrfache Anwendung von Überdosen erprobt werden. An jeweils 2 Tagen in der Woche (diens-

tags und freitags) erhielten die zur Untersuchung verwendeten 25 Tiere (1o Weibchen, 15 Männchen) folgende Substanzen per Schlundsonde:

- 2oo mg Aloin/kg/d (2oo mg in 8 ml Wasser)
- 1ooo mg Aloe-Rohdroge/kg/d (gleichfalls in 8 ml lauwarmem Wasser verrührt; mechanischer Rührer)
- 1ooo mg Aristochol^{R}-Konzentrat (Lösung wie vorst.).

Die Kontrollen erhielten 8 ml Wasser/kg per Schlundsonde verabreicht. Bei Annahme einer therapeutischen Einzeldosis von ca. 5o mg Aloin/Mensch (75 kg) wird mit den oben genannten Drogenmengen eine etwa 3OOfache Einzeldosis verabreicht. Vor Substanzapplikation mußten die Tiere 4 Stunden hungern.

Diese Behandlung wurde über 6 Wochen durchgeführt, danach wurden die Tiere ohne Behandlung zwei Wochen beobachtet und anschließend nach makroskopischer Inspektion detailliert histologisch untersucht, wobei besonders auf Hinweise für eine im Zusammenhang mit Aloe behauptete Hyperämisierung geachtet wurde.

Die Tiere mit Drogen- bzw. Pharmakon-Applikation nahmen im Behandlungszeitraum ab (Tab. 1 und Abb. 1) und machten während der Behandlung einen deutlich "kranken" Eindruck. In der Nachbeobachtungszeit jedoch erholten sich die behandelten Tiere und nahmen schnell zu, so daß etwa die Körperhewichte der Kontrollen erreicht wurden. Besonders in den ersten 4 Wochen zeigte sich durch Abgang von sehr feuchtem Kot deutlich die laxierende Wirkung der applizierten Substanzen. Die histologische Organanalyse ergab normale Bilder für Oesophagus (Abb. 8), Leber (Abb. 9), Lun-

Tabelle 1

Subchronische Toxizität - Körpergewichte

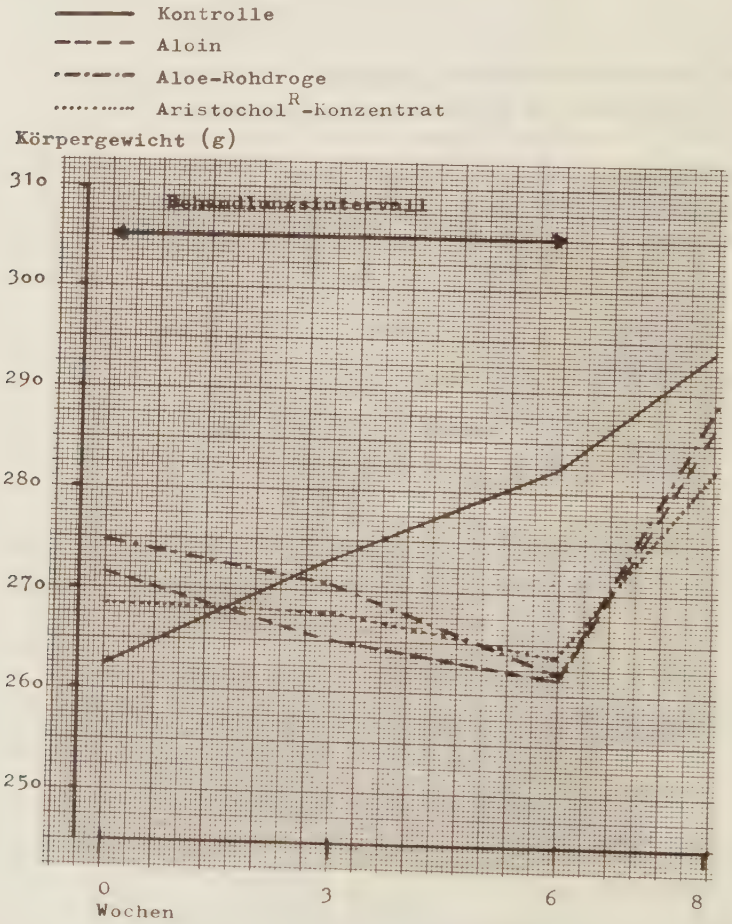
Versuchsgruppen: K = Kontrollgruppe, 2x 8 ml H_2O/kg/Woche
A = 2oo mg Aloin/kg, 2x/Woche, in 8 ml H_2O/kg
B = 1 g Aloe-Droge/kg, 2x/Woche, in H_2O
C = 1 g Aristochol-Konzentrat/kg, wie B

Applikation per Schlundsonde
Applikationsdauer 6 Wochen, danach 2 Wochen Nachkontrolle ohne Behandlung;- m = männlich, w = weiblich.

Versuchsgruppe		Körpergewichte (g) 0	3	6	8 Wochen
K	m	256	261	271	3oo
	m	261	272	284	291
	w	263	278	286	289
	w	27o	282	289	297
Mittelwert		262,5	273,3	282,5	294,3
A	w	263	258	25o	269
	w	268	264	258	277
	w	265	264	263	287
	m	269	261	262	289
	m	274	269	26o	293
	m	263	258	256	281
	m	271	267	266	3oo
	m	281	273	267	292
	m	277	265	26o	287
	m	28o	271	264	29o
Mittelwert		271,6	268,o	26o,6	286,8
B	w	279	281	271	294
	w	28o	269	262	285
	w	272	257	251	281
	m	281	276	268	288
	m	265	274	261	291
	m	272	269	259	293
Mittelwert		274,8	27o,8	262,o	288,7
C	w	269	278	274	299
	w	262	259	257	27o
	m	274	268	262	274
	m	271	273	268	294
	m	266	261	257	275
Mittelwert		268,4	267,8	263,6	282,4

Abbildung 1

Verhalten des Körpergewichtes bei subchronischer Applikation von Aloe-Rohdroge, Aloin und Aristochol^{R}-Konzentrat an erwachsene Wistarratten (vgl. Tabelle 1)



gen (Abb. 1o), Nieren (Abb. 11 - 13), Magenschleimhaut (Abb. 14), Kolon (Abb. 15), Aorta (Abb. 16), Myokard (Abb. 17) und Uterus (Abb. 18). Es soll hier hervorgehoben werden, daß in allen untersuchten Organen keine Anzeichen für eine Hyperämisierung auftraten.

4.3 Untersuchungen zur laxierenden Wirkung von verschiedenen Aloe-Präparationen an erwachsenen Wistarratten.

Diese Untersuchungen wurden in den Experimenten zur akuten Toxizität mitgeführt.

Unmittelbar nach Applikation der Substanzen mit der Schlundsonde erfolgte in den meisten Fällen ein Abgang von normal geformtem und trockenen Kot, offenbar als Antwort auf die Manipulation der Tiere bei Applikation, da diese Reaktion auch bei Kontrollen mit Schlundsondengabe von Wasser auftritt.

Bereits mit 5o mg Aloin kann nach ca. 5 - 6 Stunden, wenn auch nicht bei allen Tieren, die Ausscheidung von feuchtem, jedoch normal geformtem Kot beobachtet werden. Unsere Hoffnungen, durch Lösung der Substanzen in wässriger Karminlösung zu einer exakten Bestimmung der Darmpassage zu kommen sind fehlgeschlagen - wir sahen rötlich gefärbten Kot erst über Nacht am nächsten Tag. Bei Verabreichung von Dosen über 2oo mg Aloin bzw. Drogenäquivalent für 2oo mg Aloin je kg Körpergewicht war bis zum nächsten Tag massenhafter Abgang von sehr feuchtem, z.T. breiigem Kot zu beobachten. Erwähnt werden muß hier noch die starke individuelle Ansprechbarkeit der einzelnen Tiere.

Eine laxierende Wirkungsdosis für Aloin oder Aloin-äquivalente Drogen war nicht zu bestimmen. Eine sichere laxierende Wirkung bei erwachsenen Wistarratten tritt jedoch 5 -6

Stunden nach Verabfolgung von 1oo mg Aloin/kg, 5oo mg Extr. Aloes DAB 7/kg sowie 5oo mg Aristochol^{R}-Konzentrat/kg Körpergewicht ein.

In unseren Versuchen zur Teratogenität und zum Studium möglicher Beeinträchtigung der Schwangerschaft haben wir aus diesen Erfahrungen als Dosis 2oo mg Aloin/kg bzw. 2oo mg Aloin-Äquivalent/kg gewählt. Wir applizieren dann eine auf das Körpergewicht bezogene ca. 3OOfache therapeutische Humandosis.

4.4 Untersuchungen zum Einfluß von Aloe-Präparationen auf die Schwangerschaft von Wistarratten.

Risiken einer Pharmakotherapie in graviditate umschließen neben der Möglichkeit einer besonderen Sensibilität des schwangeren mütterlichen Organismus die Möglichkeiten abortiver/embryotoxischer und teratogener Wirkungen.

Da zumindest für die Maus eine teratogene Wirkung mütterlicher Mangelernährung erwiesen ist (vgl. KALTER & WARKANY 1959; MILLER 1962), wollten wir zunächst in unseren Experimenten mit schwangeren Ratten keine Nahrungskarenz vor Substanzapplikation vorausschicken und mußten deshalb mit sehr viskösen Drogenaufschwemmungen arbeiten. Bei Versuchen, mit 1 g Roh-Aloe in 5 ml lauwarmem Wasser starben trotz richtiger Plazierung der Schlundsonde im Magen binnen 24 Stunden 5 von 8 Tieren. Als Erklärung für diese überraschende Letalität nahmen wir an, daß beim langsamen Herausnehmen der Schlundsonde aus dem Oesophagus, das bei beibehaltenem Applikationsdruck in der Spritze erfolgen mußte (Zähigkeit der Lösung !), aus dem seitlichen Schlitz der Sonde Droge im Rachenbereich ausgetreten ist und durch

die Trachea in die Lungen gelangt sei. Bei Autopsie der Tiere fanden wir neben unauffälligen anderen Organen nur pathologisch veränderte Lungen. In histologischen Präparaten (Abb. 5 - 7) fanden wir dann in den Bronchien zusammen mit Drogenresten alle Anzeichen einer Aspirationspneumonie mit Peribronchitis, wobei z.T die entzündlichen Veränderungen durch die Trachea zum Oesophagus durchgebrochen waren.

Wir haben daraufhin verdünntere Drogenzubereitungen verwendet, mußten jedoch vor Applikation eine ca. 4 stündige Nahrungskarenz einfügen.

Neben den 45 zu Teratogenitätsprüfungen eingesetzten trächtigen Ratten haben wir an weiteren 16 Ratten die Wirkungen von einmaligen Applikationen zu je 2oo mg Aloin bzw. 2oo mg Aloin-Äquivalent/kg (als Extr. Aloes DAB 7 bzw. Aristochol^{R}-Konzentrat) in der Spätschwangerschaft (d 18 - 2o p.c.) untersucht. In keinem Fall haben wir einen Abort oder eine Vorverlegung des normalen Geburtstermins beobachten können.

4. 5 Untersuchungen zur Teratogenität von Aloe-Präparationen bei Wistarratten.

Trächtige Wistarratten erhielten an den Tagen 1o - 13 nach der Konzeption entweder Wasser (Kontrolle K, 12 Tiere), 2oo mg Aloin/kg (Gruppe A, 12 Tiere), 1 g Extr. Aloes DAB 7 (Gruppe B, 9 Tiere) oder 1 g Aristochol^{R}-Konzentrat/kg (Gruppe C, 14 Tiere) nach etwa 4 stündiger Nahrungskarenz jeweils um 12 Uhr mittags zu Beginn der Lichtperiode mit der Schlundsonde appliziert.

Vom d 11 p.c. an zeigten die Tiere Anzeichen einer massiven Laxierung und nahmen zunächst im Gewicht ab, erholten sich nach Absetzen der Belastung jedoch zusehends, ohne die Endgewichte der Kontrollgruppe zu erreichen.

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in den Tabellen 2 bis 5 zusammengefaßt und in den Abbildungen 2 - 4 für die metrischen Werte der langen Röhrenknochen sowie des Os interparietale zusammengefaßt.

Keine Unterschiede zwischen den Kontrolltieren und den Tieren der Versuchsgruppen A - C wurden festgestellt für:

- Anzahl der Würfe;
- Zahl der lebenden Feten;
- durchschnittliche Wurfzahl;
- Durchschnittsgewicht der Feten;
- Ossifikation von Scapula, Clavicula, Sternum, Wirbelkörper, Ossa coxae, Metatarsalia und Metacarpalia;
- morphometrische Längen von Os interparietale, Humerus, Radius, Ulna, Femur, Tibia und Fibula.

Die geringen Differenzen, die bei der Auswertung von insgesamt 418 Feten auftraten, liegen für die metrischen Angaben im Bereich von ± 1 s und sind nicht signifikant. Bei den paarigen Knochenelementen wurde nach Feststellung einer nicht existenten Seitenverschiedenheit beide Knochen (rechts + links) in die Auswertung einbezogen, um durch die Verdoppelung der Zahlen die Schärfe der statistischen Trennung noch zu erhöhen.

Pathologische Veränderungen traten nur an den Rippen auf. In der Gruppe B (Applikation von extr. Aloes DAB 7) wurden bei 5 sonst normalen Tieren 14 Rippen nachweisbar bei einer Gesamtzahl von 89 untersuchten Tieren. Diese überzähligen

Tabelle 2

Teratogenitätsuntersuchung - allgemeine Ergebnisse

Versuchsgruppen	K	A	B	C
Anzahl gravider Weibchen	12	12	9	14
Gewicht der Muttertiere				
d 1o	212 ± 21	2o9 ± 19	214 ± 27	216 ± 2o
d 21,5	261 ± 32	249 ± 28	244 ± 36	255 ± 29
Anzahl der Würfe	12	12	9	14
Lebende Feten	111	1o2	89	116
Tote Feten	0	0	0	0
Resorptionen	2	3	2	4
Durchschnittliche Zahl lebender Feten je Wurf	9,3	8,5	8,9	8,8
Durchschnittsgewicht der Feten (g)	4,4 ± o,3	4,3 ± o,3	4,4 ± o,3	4,5 ± o,3
Makroskopisch sichtbare Mißbildungen	keine	keine	keine	keine

Tabelle 3

Verteilung der Fetalgewichte

Fetalgewicht (g)	Versuchsgruppen			
	K	A	B	C
3,7	-	2	1	1
3,8	3	3	3	2
3,9	4	7	1	4
4,o	12	9	2	7
4,1	1o	11	7	11
4,2	11	12	14	11
4,3	16	14	12	9
4,4	15	21	11	8
4,5	14	14	9	22
4,6	8	2	7	17
4,7	5	1	11	13
4,8	6	2	7	4
4,9	4	2	1	4
5,o	2	2	1	1
5,1	1	-	1	1
5,2	-	-	1	1

Tabelle 4

Ossifikation der Feten

Versuchsgruppe	K	A	B	C
Scapula	+	+	+	+
Clavicula	+	+	+	+
Sternum	4	4	4	4
Vertebrae				
cervicales	7	7	7	7
thoracales	13	13	13	13
lumbales	6	6	6	6
sacrales	4	4	4	4
caudales	3	3	3	3
Metatarsalia (rechts = links)	4	4	4	4
Metacarpalia (rechts = links)	3	3	3	3
Ossa coxae	+	+	+	+
Costae	13[a]	13	13[b]	13[c]

Erläuterungen:
Zahlen = Zahl der Ossifikationspunkte (Modalwerte)
+ bedeutet vorhandenes Skelettelement
Anmerkungen:

a) 2 von 8 Tieren eines Wurfes mit beidseitig 14 Rippen - die 6 restlichen Tiere mit 13 Rippen.

b) 5 von 1o Tieren eines Wurfes mit 14 Rippen (2x einseitig rechts, 3x beidseitig)

c) 3 von 9 Feten eines Wurfes (6 völlig normal) mit fehlenden Rippen: 1x beidseitig ohne 13. Rippe, 1x links fehlende Ossifikation der 7. und 8. Rippe, 1x rechts fehlende Ossifikation der 9. und 1o. Rippe.

Tabelle 5

Morphometrische Daten der Skelettelemente

Os interparietale - Länge

mm ($1o^{-1}$)	Anzahl der Meßwerte			
	K	A	B	C
15	7	-	-	4
16	4	2	-	6
17	3	6	3	9
18	9	7	3	9
19	9	1o	1	1o
2o	41	1o	8	11
21	16	14	5	1o
22	12	7	7	6
23	6	6	8	5
24	2	4	15	8
25	2	6	28	28
26	-	-	8	7
27	-	-	1	2
28	-	-	2	1

Os interparietale - Breite

mm ($1o^{-1}$)	Anzahl der Meßwerte			
	K	A	B	C
45	-	2	-	5
46	-	4	-	-
47	-	-	-	4
48	5	2	-	7
49	7	6	-	6
5o	3	11	8	6
51	1	5	6	-
52	1	7	6	12
53	4	9	4	2
54	14	4	4	12
55	22	15	15	16
56	7	9	7	-
57	9	2	2	2
58	8	5	6	4
59	6	3	8	8
6o	14	12	18	28
61	5	4	4	2
62	3	2	1	2

Humerus - Länge(rechts + links)

mm ($1o^{-1}$)	Anzahl der Meßwerte			
	K	A	B	C
28	-	-	-	3
29	-	3	-	4
3o	7	5	-	5
31	3	1o	-	11
32	1o	14	2	25
33	24	13	6	2o
34	33	4o	14	12
35	53	68	64	51
36	3o	18	48	63
37	25	9	34	18
38	28	8	8	12
39	6	8	2	8
4o	3	8	-	-

Radius - Länge(rechts + links)

mm ($1o^{-1}$)	Anzahl der Meßwerte			
	K	A	B	C
22	-	-	-	2
23	6	8	-	6
24	9	14	-	12
25	47	44	27	43
26	68	26	43	47
27	42	36	48	57
28	3o	5o	38	55
29	14	13	11	6
3o	6	13	7	4
31	-	-	4	-

Erläuterungen:

K = unbehandelte Kontrollen
A = 2oo mg Aloin/kg, d 1o - 13 p.c.
B = 1 g Extr. Aloes DAB 7/kg, d 1o - 13 p.c.
C = 1 g Aristochol-Konzentrat/kg, d 1o - 13 p.c.

Tabelle 5

Morphometrische Daten der Skelettelemente

Ulna - Länge(rechts + links)

mm ($1o^{-1}$)	Anzahl der Meßwerte			
	K	A	B	C
29	-	4	-	1
3o	9	4	-	7
31	7	5	-	8
32	11	8	-	6
33	19	21	5	4
34	29	19	6	16
35	52	5o	36	42
36	22	25	33	53
37	21	24	4o	49
38	21	2o	34	36
39	2o	14	21	1o
4o	11	1o	3	-

Femur - Länge(rechts + links)

mm ($1o^{-1}$)	Anzahl der Meßwerte			
	K	A	B	C
21	-	3	-	16
22	7	5	-	26
23	19	13	9	24
24	37	28	15	3o
25	61	65	4o	38
26	3o	4o	55	48
27	29	2o	27	19
28	22	2o	2o	19
29	7	4	4	8
3o	4	6	3	6
31	3	-	3	-
32	3	-	2	-

Tibia - Länge(rechts + links)

mm ($1o^{-1}$)	Anzahl der Meßwerte			
	K	A	B	C
25	-	-	-	2
26	5	2	-	6
27	7	4	-	6
28	18	7	5	16
29	28	5	5	23
3o	25	63	25	52
31	39	21	3o	27
32	32	34	53	28
33	19	22	36	3o
34	19	21	12	24
35	21	19	8	13
36	8	4	4	5
37	4	2	-	-
38	2	-	-	-

Fibula - Länge(rechts + links)

mm ($1o^{-1}$)	Anzahl der Meßwerte			
	K	A	B	C
23	5	-	-	8
24	7	-	-	4
25	21	6	-	18
26	29	16	8	14
27	28	14	17	3o
28	54	4o	57	42
29	29	39	37	72
3o	24	61	28	29
31	9	9	1o	4
32	5	5	9	3
33	4	4	6	2
34	3	2	4	6
35	2	4	2	-
36	1	4	-	-
37	1	-	-	-

Tabelle 6

Morphometrische Daten der Skelettelemente

Mittelwerte und Standardabweichungen

Skelettelement	Versuchsgruppe			
	K	A	B	C
Os interparietale				
Länge	1,99mm ± o,22	2,o4mm ± o,2o	2,33mm ± o,25	2,15mm ± o,35
Breite	5,57mm ± o,37	5,42mm ± o,42	5,6omm ± o,36	5,47mm ± o,48
Anzahl der Versuchstiere	111	1o2	89	116
Humerus - Länge	3,52mm ± o,21	3,47mm ± o,23	3,57mm ± o,12	3,47mm ± o,23
Radius - Länge	2,64mm ± o,15	2,66mm ± o,18	2,73mm ± o,15	2,65mm ± o,15
Ulna-Länge	3,54mm ± o,25	3,54mm ± o,25	3,67mm ± o,17	3,58mm ± o,21
Femur - Länge	2,57mm ± o,2o	2,55mm ± o,18	2,61mm ± o,17	2,52mm ± o,23
Tibia - Länge	3,22mm ± o,28	3,16mm ± o,22	3,19mm ± o,16	3,11mm ± o,24
Fibula - Länge	2,8Omm ± o,24	2,92mm ± o,21	2,91mm ± o,19	2,81mm ± o,21
Anzahl der Einzelmessungen	222	2o4	178	232

Abbildung 2

Os interparietale - morphometrische Daten
(Mittelwerte ± Standardabweichung)
(vgl. Tabelle 6)

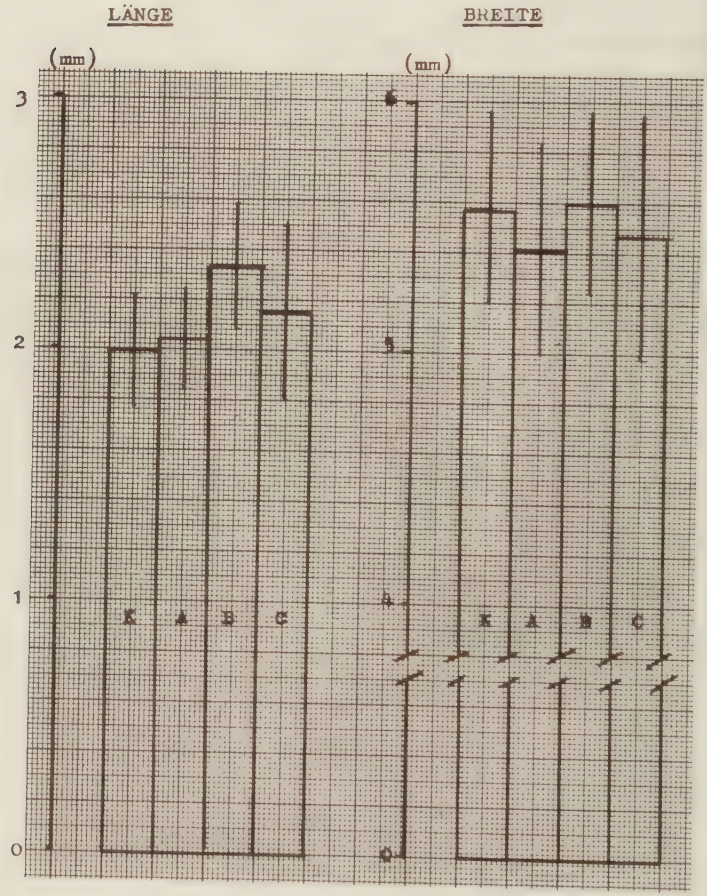


Abbildung 3

Obere Extremität - morphometrische Daten der langen Röhrenknochen (Mittelwerte ± Standardabweichung) (vgl. Tab. 6)

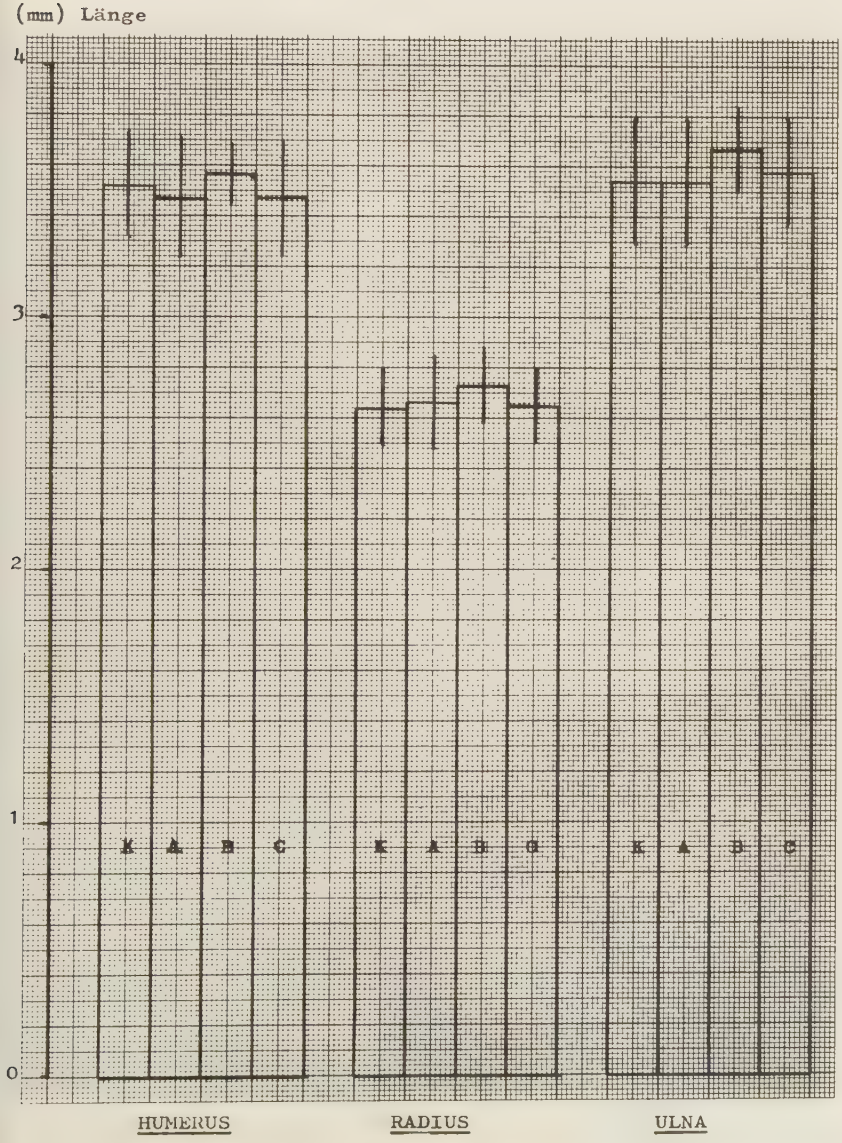
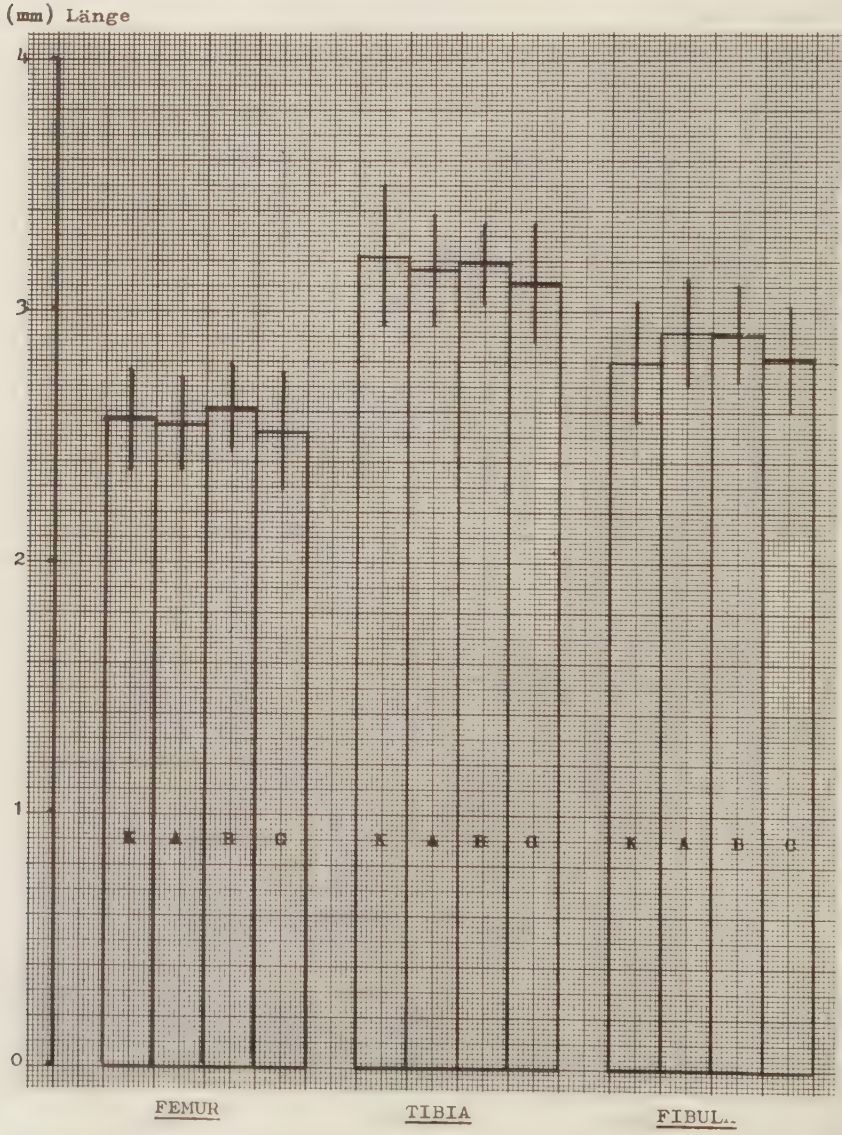


Abbildung 4

Untere Extremität - morphometrische Daten der langen Röhrenknochen (Mittelwerte ± Standardabweichung) (vgl. Tab. 6)



Skelettelemente waren bei zwei Tieren einseitig rechts, bei den drei anderen Tieren beidseitig ausgebildet. Diese 5 Tiere entstammen einem Wurf von 1o Tieren, die anderen 5 Tiere hatten normal 13 Rippen. Unter den Kontrollfeten trat gleichfalls in einem Wurf bei 2 von 8 Feten beidseitig ein 14. Rippenpaar auf. Weiter war in der Gruppe C (Applikation von Aristochol^{R}-Konzentrat) in einem Wurf von 6 Tieren bei 3 Feten ein Fehlen von Rippen festzustellen. Einmal fehlte beidseitig die 13. Rippe, einmal fehlte die 7. und 8. sowie einmal die 9. und 1o. Rippe. Die anderen drei Feten waren völlig normal, und auch die Tiere mit fehlenden Rippen hatten dieses Merkmal völlig isoliert. Diesen Abnormalitäten kommt mit Sicherheit keine Bedeutung zu. Ihr isoliertes Auftreten jeweils innerhalb eines Wurfes (JENSH et al. haben 197o auf die Bedeutung der Werte zwischen den einzelnen Würfen eines Experimentes verwiesen) läßt an zufällige genetische Kombinationen denken. GRÜNEBERG (1963) findet bei sehr verschiedenen Mäusemutanten Zahlenanomalien (und Formanomalien) der Rippen. Andererseits lassen sich 14. Rippen auch durch exogene Faktoren induzieren, wie es z.B. mit 5-Brom-2'-desoxyuridin bei Mäusen (MICHELS 1976, in Vorbereitung) gelungen ist, hier allerdings vergesellschaftet mit veränderten Knochenlängen und gleichzeitigem Auftreten von Oligo-, Syn- und auch Polydaktylien.

Aus diesen hier besprochenen Gründen messen wir diesem isolierten, in je einem Wurf der Kontrollgruppe, der Extr. Aloes-Gruppe und der Aristochol^{R}-Konzentrat-Gruppe aufgetretenen Vorkommen von Zahlenanomalien der Rippen neben gleichzeitig vorhandenen normalen Geschwisterfeten keinen pathologischen, auf die Substanzen zurückführbaren Wert bei und haben in der betreffenden Ergebnistabelle (Tab. 4) [illegible]er

den Modalwert 13 eingesetzt.

Insgesamt hat die teratologische Analyse der Wirkung von 2oo mg Aloin/kg bzw. von 2oo mg Aloin-Äquivalent/kg in Form von Extr. Aloes DAB 7 oder Aristochol^{R}-Konzentrat keine Anzeichen für eine auf die Substanzen bzw. Inhaltsstoffe zurückführbare teratogenetische oder abortive Wirkung ergeben.

4.6 Diskussion der tierexperimentell gewonnenen Resultate.

Wegen der geringen Toxizität der applizierten Drogen Roh-Aloe, Extr. Aloes DAB 7 und Aloin sowie von Aristochol^{R}-Konzentrat konnte eine Bestimmung von LD_{5o} und ähnlichen toxikologischen Parametern nicht durchgeführt werden. Bis zu einem Dosisbereich, der das 3oofache der menschlichen laxierend wirkenden Einzeldosis erreicht, war im akuten Versuch nach einmaliger Applikation mit der Schlundsonde an unseren Wistarratten außer einer sehr intensiven Abführwirkung kein weiterer Effekt feststellbar. Diese laxierende Wirkung konnte bei Ratten auch schon nach 5o mg Aloin bzw. 5o mg Aloin-Äquivalent/kg (entsprechend 25o mg Extr. Aloes DAB 7 bzw. 25o mg Aristochol^{R}-Konzentrat) ausgelöst werden, wenn auch mit individuellen Unterschieden. Dadurch erweist sich die Ratte unter den vorliegenden Versuchsbedingungen (Trockenfutterpellets und Wasser ad libitum) als etwa 7Omal weniger empfindlich als der Mensch. Auffallend war in allen unseren Versuchen, daß die laxierende Wirkung nie als Soforteffekt binnen ein bis zwei Stunden, sondern frühestens nach 5 - 6 Stunden auftrat, dann jedoch länger anhielt und sich im Abgang von sehr feuchtem Kot zeigte. Dies spricht sehr für eine sog. "Kontaktwirkung" der Droge, die nicht durch Resorption über den Blutweg zustandekommt.

Bei zweimal wöchentlicher Applikation der 3oofachen menschlichen Einzelwirkdosis über einen Zeitraum von 6 Wochen nehmen die Tiere im Gewicht ab - erholen sich jedoch bereits nach 14 Tagen ohne Behandlung so weit, daß ihr Körpergewicht sich von dem der Kontrolltiere nur noch gering unterscheidet. Bei histologischer Analyse der Eingeweideorgane waren bei diesen Tieren keine Organschäden zu erkennen sowie keinerlei Anzeichen für eine Hyperämisierung, die als Warnhinweis zu Aloe in pharmakologischen Lehrbüchern von TAPPEINER (1913) über HAUSCHILD (1960) bis MUTSCHLER (1973) und KUSCHINSKY & LÜLLMANN (1974) zu finden sind.
Ähnliches gilt für eine Wirkung auf die trächtigen Ratten. Applikation von Aloe bzw. Aloin oder Aloin-Äquivalent in der Phase der Organogenese hatte keine teratogene oder embryotoxische oder wachstums-retardierende Wirkung. Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen somit den Hinweis bei L. SCHMIDT (1959), der bei täglicher Applikation der doppelten Wikrungsdosis über die gesamte Trächtigkeitsdauer keine toxischen Wirkungen bei Muttertieren und Feten gefunden hat. Dieser Hinweis war die einzige eruierbare Literaturstelle. In der Zusammenstellung von SHEPARD (1973) sowie bei v. KREYBIG (1968) fehlen jede Angaben über eine tierexperimentelle Wirkung von Aloe oder Anthraglykosiden als teratogene oder abortiv-embryotoxische Substanzen. Da auch eine abortive Wirkung in dem gewählten Dosisbereich nicht zu ermitteln war, muß zumindest für Wistarratten ein schädigender Einfluß auf Schwangerschaft und Fetalentwicklung abgelehnt werden. Möglicherweise treten derartige Wirkungen erst bei Maximaldosen auf, die den Tieren dann nur noch nach langzeitigen Hungerperioden eingegeben werden können, doch sind solche Versuche als völlig wertlos anzusehen.

5. Diskussion der Kontraindikation A 35 der Roten Liste 1974 für Aloe und andere anthrachinonhaltige Drogen (in höherer Dosierung).

Die in den modernen Lehrbüchern der Pharmakologie enthaltene Behauptung, durch Aloe würde eine Hyperämie der Organe des kleinen Beckens erzeugt, läßt sich also durch Versuche an der Ratte nicht bestätigen. Desgleichen ist bei diesem Versuchstier keine teratogene oder abortive Wirkung von Aloe oder Aloin festzustellen. In der klinischen und pharmazeutischen Literatur sind keine Angaben über eine Gefährdung der menschlichen Schwangerschaft oder menschlicher Embryonen bekannt.

Die Einschränkung der Kontraindikation A 35 "in höherer Dosierung" ließ es ratsam erscheinen, anthrachinonhaltige Laxantien der Roten Liste 1974 über Parallelen zwischen ihrem Gehalt an Anthraglykosiden bzw. Anthrachinonen und dem Kontraindikationseintrag Gravidität zu untersuchen. Hierzu wurden 65 Arzneimittel auf ihren Gehalt an Anthrachinonderivaten hin berechnet, wobei neben Herstellerangaben die Drogengehalte bei TEUSCHER (1970) der Berechnung, die in vielen Fällen nur eine Schätzung darstellt, zugrunde gelegt wurden. Hierbei zeigte sich ein Paradoxon. Berechnet man die nach den Herstellerangaben zur Dosierung mögliche maximale Tagesdosis eines Erwachsenen (MTD) bzw. die auf Aloin bezogen entsprechende Maximaldosis (MTDA), so ist z.B. ein Präparat mit 7 bzw. 39 mg MTD bzw. MTDA mit dem Kontraindikationseintrag versehen, während andererseits Präparate mit MTD von 200 mg bzw. von MTDA von 54 mg ohne Kontraindikationsangabe versehen sind. Die modernen synthetischen Laxantien sind ohne Warnhinweis auf Gravidität eingetragen. Andererseits gibt der Hersteller eines

Tabelle 7

Beziehungen zwischen dem Gehalt an anthrachinonartigen Substanzen bzw. Aloe-Inhaltsstoffen (vgl. Erläuterungen) und dem Kontraindikationseintrag Gravidität (A 35) der Roten Liste 1974.

Lfd. Nr.	Name des Arzneimittels	Aloe	Frang	Casc	Rhei	x	EED	METD	METDA
		(mg Droge bzw. Drogenzubereitung/Arzneimitteleinheit)					(mg/Erwachsen.)		
+ 1	Becolax forte	22o	-	-	1o	-	46	92	88
+ 2	Boxbergers Kissinger Perlen	3o	2o	1o	1o	-	12	36	18
- 3	Daluwal forte *)	3o	-	3o	14o	-	22	44	12
+ 4	Divinal lax	1o	5o	1o	2o	-	13	39	7
- 5	Floripuran forte	48	48	-	-	-	2o	4o	2o
- 6	Floripuran	6o	6o	-	-	-	24	48	24
+ 7	Frangoforton	15o	1o	-	-	-	36	72	7o
+ 8	Godalax	55	-	-	1oo	-	21	126	66
- 9	Mediolax	9o	11	-	11	-	2o	6o	54
+1o	Obstinoletten	5o	6o	-	-	-	55	165	3o
+11	Stadalax F	5o	4o	-	4o	-	17	34	2o
-12	Vinco Abführpillen verstärkt	23	23	-	-	-	7	14	7
+13	Warondo lax	4o	2o	-	4o	-	14	42	24
+14	Warondo lax forte	1oo	2o	-	5o	-	28	84	6o
+15	Lax Lorenz	4o	-	3o	-	-	1o	2o	16
+16	Madrolax	11o	62	9o	-	-	33	66	44
+17	Serax-Pillen	9o	-	-	-	-	18	36	36
+18	Aristochol-Konzentrat	11o	-	-	-	-	23	23	23
-19	Cholhepan	39	3	-	3	-	8	48	45
-2o	Dialax	3o	3o	1o	2o	-	14	4o	18
+21	Deltalax	1oo	-	12o	-	-	32	96	6o
+22	Maffee-Dragees	53	4o	-	-	-	17	34	22
+23	Purgioletten	7o	2o	1o	15	-	18	54	42
-24	Gallo sanol	1o	2o	-	-	-	5	45	18
+25	Alolaxan	1oo	-	-	-	-	18	36	36
+26	Alolaxan c. Bellad.	7o	-	-	-	-	13	26	26
+27	Kneipp-Pillen	12o	1o	-	1o	-	42	126	12o
+28	Kneipp-Pillen verstärkt	115	1o	-	1o	125	62	186	18o

Tabelle 7 (Fortsetzung)

Lfd. Nr.	Name des Arzneimittels	Aloe	Frang	Casc	Rhei	+	EED	METD	METDA
		(mg Droge bzw. Drogenzubereitung/Arzneimitteleinheit)					(mg/Erwachsen.)		
-29	Lax Arbuz	17	12o	17	23	[2]32	45	9o	7
+3o	Laxoletts	1oo	9o	9o	25	-	33	68	6o
-31	Leo Pillen	8o	1o	-	-	-	15	3o	28
+32	Tirgon Dragees	-	3o	-	4	-	3	13	-
-33	Bio Cetelax	-	1oo	-	-	[2]4o	56	224	-
-34	Eupond	25	25	-	-	-	7	63	45
+35	Bertricher Pillen	118	4o	-	3o	-	3o	6o	48
-36	Dysfarmase	-	-	-	-	[2]225	225	45o	-
+37	Laxativum Truw	5o	-	-	6o	[2]1o	29	57	25
-38	Zirkulan Darmpflege Perlen	9o	4o	4o	-	-	24	72	54
+39	Becolax Dragees	2oo	1o	-	1o	-	42	84	8o
-4o	Bitulax Dragees	1o2	3	23	2o	-	31	62	42
-41	Cesralax	49	-	-	81	-	17	1o2	54
-42	Daluwal	3o	3o	-	14o	-	22	2oo	54
+43	Kräuterlax	15o	-	-	-	-	3o	6o	6o
+44	Laxopt	4o	4o	-	8o	-	18	55	18
+45	Lipozet	9o	-	-	-	-	18	54	54
+46	M 4o	75	5o	-	-	-	31	93	75
-47	Pilfor	62	-	-	34	[1]6	27	54	48
+48	Plantoletten	8o	-	-	3o	-	21	6[illegible]	54
+49	Rheogen	8o	-	-	2o	-	2o	6o	54
+5o	Silberne Boxberger	25	25	1o	1o	-	11	66	3o
+51	Umkehr Bohnen 14	8o	2o	-	1o	-	23	69	55
+52	Wörisetten	11o	-	-	-	-	28	83	83
+53	Dr. Jansens Teebohnen normal	11o	-	-	-	-	28	55	55
+54	dgl. verstärkt	22o	-	-	-	-	55	11o	11o
-55	Kyttalax c. Bellad.	7o	2o	-	12o	-	28	56	28
+56	Kyttalax	8o	2o	-	14o	-	32	63	32
+57	Laxherba	53	53	-	-	-	1o	19	1o
+58	Pascoletten	5o	25	25	25	-	16	48	3o
+59	Plantaform	75	1oo	-	-	-	23	46	3o
+6o	Plantaform mild	5o	1oo	-	-	-	18	36	2o
+61	Thea-Bona-Perlen	15o	5o	-	-	-	34	68	6o

Tabelle 7 (Fortsetzung)

Lfd. Nr.	Name des Arzneimittels	Aloe	Frang	Casc	Rhei	x	EED	METD	METDA
		(mg Droge bzw. Drogenzubereitung/Arzneimitteleinheit)					(mg/Erwachsen.)		
+62	Zet 26	57	66	-	-	-	17	68	46
-63	Floradix Maskam Dragees	-	91	-	89	-	16	64	-
+64	Dragees Duesberg	12o	-	-	5o	-	29	112	96
-65	Laxompin	13	2oo	-	-	-	19	37	5

Erläuterungen zur vorstehenden Tabelle:

Präparate mit Anteil aus Sennesdroge oder Sennosiden sowie Präparate, die nur diese Anthrachinonderivate enthalten sind in der Aufstellung unberücksichtigt geblieben. Die Zahlenangaben wurden auf ganze Zahlen auf- oder abgerundet, verschiedene Zubereitungen einer Droge wurden einfach addiert. Die Berechnung der Dosierungen (EED etc.) erfolgte auf folgender Basis (TEUSCHER 1972):

Aloe - 2o% Aloin (stellvertretend für alle Anthrachinonderivate)
Frang - 8% Anthrachinonderivate
Rhei - 1o% Anthrachinonderivate
Casc - 6% Anthrachinonderivate

Die aus diesen Gehalten bzw. nach Herstellerangaben zu den Präparaten berechneten Werte stellen nur Schätzungen dar.

Angaben zu den einzelnen Spalten:

Lfd. Nr.: ein "+" vor der Zahl bedeutet Kontraindikation A 35, ein "-" Fehlen dieses Eintrages. Aloe: Extractum Aloes. Frang: Cortex Frangulae (oder Extrakte daraus). Casc: Cascara sagrada = Cortex Rhamni purshianae (oder Extrakte daraus). Rhei: Radix Rhei (oder Extrakte daraus). ^{1}x: reines Aloin als Zusatz. ^{2}x: reines 1.8-Dihydroxyanthrachinon als Zusatz. EED: Erwachsenen-Einzeldosis. METD: maximale Erwachsenen-Tagesdosis. METDA: maximale Erwachsenen-Tagesdosis von Aloin. *) bei Nr. 3: Kontraindikation Gravidität durch Hersteller für Oxyphenisatin (!).

Präparates, das mit ca. 44 mg Anthrachinonderivaten als maximaler Erwachsenentagesdosis und 12 mg Aloin (als METDA) von dem Kontraindikationsverdikt Gravidität verschont geblieben ist (Präparat Nr. 3 der Tabelle 7) als besonderen Warnhinweis Gravidität an, der für den Gehalt an Oxypheni-isatin in Anspruch genommen wird.

WILSON (1973) und HÜTER (1975) erwähnen in ihren Aufzählungen teratogener oder potentiell teratogener Arzneimittel werder Aloe noch andere anthrachinonhaltigen pflanzlichen Drogen. Es scheint, als ob mit dieser Beziehung Aloe - Gravidität ein Stück alten Volksaberglaubens in die moderne Pharmakologie erhalten wurde, die auf der alten Annahme Laxierung = Abortierung beruht haben muß. Dies schließt nicht aus, daß in Überdosierung die Droge im vergangenen Jahrhundert als Abortivum versucht wurde. Daß Aloe für derartige Zwecke Verwendung gefunden hat, folgt auch aus MANTEGAZZA's "Hygiene der Liebe" aus dem Jahre 1877. Hier heißt es auf Seite 65: "Bisweilen erscheint die Menstruation nicht, die Mutter geräth in Unruhe und ruft mit oder ohne ärztlichen Beistand die Götter der Pharmazie an, damit der Mond am Horizonte der Tochter aufgehe. Dann werden warme Sitzbäder oder Senfußbäder angewendet; dann giebt man Eisen, Aloe und andere mehr oder weniger giftige Substanzen. In diesen Fällen thut man fast immer dem armen Mädchen großen Schaden: man behandelt es wie ein schwaches Pferd, dem man statt Hafer Hiebe verabreicht."

Mit diesen Ausführungen soll nicht einer kritiklosen Anwendung beliebiger Drogen speziell in der menschlichen Gravidität das Wort geredet werden. Nach WILSON (1973) ist nur für ca. ein Drittel der menschlichen Mißbildungen die Ursache bekannt oder zu vermuten. Andererseits muß jedoch eine wissenschaftlich nicht haltbare, anscheinend durch

Jahrzehnte immer wieder kritiklos übernommene und ex cathedra verkündete Falschmeldung über angebliche Nebenwirkungen einer ganzen Substanzgruppe korrigiert werden.

Nachtrag bei der Abfassung:
In der kürzlich erschienen Roten Liste 1975 ist der Kontraindikationseintrag A 35 für Aloe und andere anthrachinonhaltige Drogen u[illegible]liert worden, wobei die Ergänzung "in höherer Dosierung" gestrichen worden ist. Hier wird jetzt vermerkt: Hinweis: Vorsicht in der Schwangerschaft. Bei einer konsequenten Ausweitung dieses Hinweises auf die 65 in Tabelle 7 aufgelisteten Arzneimittel würden jetzt auch noch alle Präparate mit diesem Warnhinweis belegt sein, die Tagesmengen von 5 und weniger mg Aloin enthalten. Derartige Präparate wären dann die wirksamsten Abortiva oder Teratogene, denn bei den Thalidomid-Mißbildungen wurden immerhin mindestens 1oo mg pro Schwangere eingenommen.
Nachtrag zu S. 7: Herrn Prof. v. Bruchhausen bin ich für den Hinweis auf die Arbeit von FELLMANN & VOGT (1965) dankbar. Nach den dort publizierten Ergebnissen wird bei der Ratte Bisacodyl resorbiert und metabolisiert - ein Metabolit des Pharmakons soll die laxierende Wirkung auslösen.

6. Zusammenfassung

1. Nach einer Übersicht über die heute gebräuchlichen Laxantien werden unter besonderer Berücksichtigung der pflanzlichen Anthraglykosiddrogen deren Wirkungen und Nebenwirkungen besprochen.

2. Von allen diesen Substanzen sind allein die Aloin-haltigen Drogen mit einem Kontraindikationseintrag Gravidität in der Roten Liste 1974 belegt. Dieser Eintrag stützt sich auf entsprechende Bemerkungen in modernen Lehrbüchern der Pharmakologie, wonach unter Aloe eine Hyperämisierung des kleinen Beckens und der dortigen Organe erfolgen soll und dadurch abortive Wirkungen erzielt werden können.

3. In der klinischen und experimentellen Literatur finden sich keine Belege für diese Behauptung.

4. An erwachsenen Wistarratten wird eine laxierende Wirkung nach 5o mg/kg Aloin bzw. 25o mg/kg Roh-Aloe, Extr. Aloes DAB 7 bzw. des Aloe-haltigen Aristochol^{R}-Konzentrat beobachtet, die etwa 5 - 6 Stunden nach Applikation eintritt.

5. Bis zu 2oo mg Aloin/kg bzw. 1 g/kg der Roh-Aloe, Extr. Aloes DAB 7 bzw Aristochol^{R}-Konzentrat haben keine letale Wirkung an Wistarratten. Diese Dosis entspricht etwa der 300fachen Dosis, die beim Menschen zur Erzielung der laxierenden Wirkung eingesetzt wird.

6. Bei Verfütterung per Schlundsonde zweimal wöchentlich über 6 Wochen der unter 5. angegebenen Dosierungen resultiert eine deutliche Abnahme des Körpergewichtes. Werden diese Tiere jedoch 14 Tage unbehandelt gelassen, setzt eine schnelle Erholung ein. Bei histologischer Untersuchung der Eingeweideorgane fanden sich keine pathologischen Veränderungen, vor allem keine Anzeichen für eine

durch Photographien histologischer Schnitte belegt.

7. Bei trächtigen Ratten bewirken die unter 5. genannten hohen Dosierungen keine abortiven oder embryotoxischen Wirkungen an trächtigen Ratten.

8. In teratologischen Experimenten wurden trächtigen Ratten am 1o. - 13. Tag nach Konzeption die unter 5. genannten Dosierungen von Aloin bzw. Aloin-Äquivalent appliziert. Bei einer detaillierten Analyse von insgesamt 418 Feten wurden keine Veränderungen gefunden, die auf Aloin oder Wirkstoffe im Aristochol^{R}-Konzentrat bezogen werden können.

9. Auch Messungen der langen Röhrenknochen der Feten sowie des Os interparietale ergaben keinen Anhaltspunkt für eine teratogene Wirkung von Aloe-Inhaltsstoffen.

1o. Es wurde versucht, durch Abschätzung des Gehaltes an Anthraglykosiden in Arzneimitteln der Roten Liste sowie des unterschiedlichen Gebrauchs des Kontraindikationseintrages Gravidität zu exakten Aussagen zu gelangen. Dabei wurde festgestellt, daß der auf die Dosis bezogene Eintrag anscheinend willkürlich erfolgt ist und jeder rationalen Grundlage entbehrt.

11. Da weder tierexperimentelle noch klinische Berichte für abortive oder teratogene Wirkungen von Anthraglykosiden sprechen, ist mit dieser behaupteten Beziehung vermutlich ein altes Stück Volksaberglauben in die moderne Pharmakologie gelangt, das des wissenschaftlichen Wertes entbehrt.

7. Literatur

AUTERHOFF, H.: Chemie und Pharmakologie der Anthrachinondrogen. Planta med. 1 (1953), 97 - 107

AUTERHOFF, H., und B. BALL: Inhaltsstoffe und Wertbestimmung von Aloe-Drogen und ihren Zubereitungen. Arzneimittel-Forsch. 4 (1954), 725 - 729

AUTERHOFF, H., und K. DENNINGER: Zur Frage der Wirkung pflanlicher Abführmittel. Münch. med. Wschr. 1oo (1958), 1932 - 1933

BERNING, H., H. DÜRKEN und R. FISCHER: Über den chronischen Laxantienmißbrauch und seine Auswirkungen auf den Mineralhaushalt. Münch. med. Wschr. 86 (1961), 2153 - 55

DÖPP, W.: Die tuberkulostatische Wirkung der Aloe und ihrer wichtigsten Inhaltsstoffe in vitro. Arzneimittel-Forsch. 3 (1953), 627 - 63o

DÖPP, W.: Weitere Untersuchungen über die tuberkulostatischen Wirkungen der Aloe und ihrer wichtigsten Inhaltsstoffe in vitro. Arzneimittel-Forsch. 5 (1955), 391 - 92

DOMSCHKE, W., und S. DOMSCHKE: Mögliche Nebenwirkungen von Laxantien. Fortschr. Med. 92 (1974), 263 - 265

FERGUSON, N.M.: Synthetic laxative drugs. J. Amer. Pharm. Assoc. 45 (1956), 65o - 653

GLATZEL, H.: Der Einfluß von Bittermitteln auf Herzschlagvolumen, Herzschlagfrequenz und Blutdruck. Planta med. 16 (1968), 82 - 94

GRÜNEBERG, H.: The pathology of development. A study of inherited skeletal disorders in animals. Blackwell, Oxford 1963

HAUSCHILD, F.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie. 2. Aufl., VEB Thieme, Leipzig 1960

HÖRHAMMER, L., H. WAGNER und G. BITTNER: Vergleichende Untersuchungen an südafrikanischen Aloe-Arten. Arzneimittel-Forsch. 13 (1963), 537 - 541

HÜTER, J.: Die Therapie mit Pharmaka während der Früh- und Spätschwangerschaft - Auswirkungen auf den Feten. Therapiewoche 1975, 6899 - 6913

JENSH, R.P., and R. L. BRENT: Rapid schedules for KOH clearing and alizarin red S staining of fetal rat bone. Stain Technol. 41 (1966), 179 - 183

JENSH, R.P., R.L. BRENT and M. BARR jr.: The litter effect as a variable in teratologic studies of the albino rat. Amer. J. Anat. 128 (1970), 185 - 192

KALTER, H., and J. WARKANY: Experimental production of congenital malformations in mammals by metabolic procedures. Physiol. Rev. 39 (1959), 69 - 115

v. KREYBIG, Th.: Experimentelle Praenatal-Toxikologie. Editio Cantor, Aulendorf in Württ., 1968

KUSCHINSKY, G., und H. LÜLLMANN: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. 6. Aufl., Thieme Stuttgart 1974

LENZ, E.: Über die normalen Darmbewegungen und die Peristaltikwirkungen der Anthrachinonabführmittel nach Beobachtungen am Dickdarm-Bauchfenster der Katze. Schweiz. med. Wschr. 1923, 887 - 893

LIDDELL, R. W., C. G. KING and G. D. BEAL: Constituents in Cascara sagrada extract. IV. Aloe-emodin, chrysophanic acid and emodin. J. Amer. Pharm. Assoc. 31 (1942), 161 - 4

LUCKNER, M.: Vorschriften für die chemische, physikalische und biologische Prüfung von Drogen. VEB Fischer, Jena 1966

MANTEGAZZA, P.: Die Hygiene der Liebe. Verlag der Schillerbuchhandlung, Berlin o.J. (nach der italien. Ausgabe von 1877).

MAPP, R.K., and T. J. McCARTHY: The assessment of purgative principles in Aloes. Planta med. 18 (1970), 361 - 375

McCARTHY, T.J.: The metabolism of anthracene derivatives and organic acids in selected Aloe species. Planta med. 16 (1968), 348 - 356

McCARTHY, T.J.: Distribution of glycosyl compounds in South African Aloe species. Planta med. 17 (1969),1-7

McCARTHY, T.J., and L.J. HAYNES: The distribution of aloesin in some South African Aloe species. Planta med. 15 (1967), 342 - 344

McCARTHY, T.J., and R.K. MAPP: A comparative investigation of methods used to estimate aloin and related compounds in Aloes. Planta med. 18 (1970), 36 - 41

MEYER-BETZ, F., und T. GEHRARDT: Röntgenuntersuchungen über der Einfluß der Abführmittel auf die Darmbewegungen des gesunden Menschen. Münch. med. Wschr. 59 (1912), 793 - 797 und 1861 - 1864.

MILLER, J.R.: A strain difference in response to the teratogenic effect of maternal fasting in the mouse. Canad. J. Genet. Cytol. 4 (1962), 69 - 78

MUTSCHLER, E.: Arzneimittelwirkungen. Ein Lehrbuch der Pharmakologie für Pharmazeuten, Chemiker und Biologen. 2. Aufl., Wissenschaftl. Verlagsges., Stuttgart 1973

OETTEL, H.: Arecanuß- und Aloe-Vergiftung, medizinale. Sammlung von Vergiftungsfällen 5 (1934), 73 - 74

PILZ, R.: Therapeutischer Effekt von Aristochol^{R}-konzentrat Granulat bei chronischen Cholezystopathien. Med. Welt 26 (N.F.),, 1385 - 1388 (1975)

ROTE LISTE 1974

SCHMID, W.: Zum Wirkungsmechanismus diätetischer und medikamentöser Darmmittel. Arzneimittel-Forsch. 2(1952),6-2o

SCHMIDT, L.: Die synthetischen Laxantien. Pharmakologie und chemische Konstitution. Planta med. 7 (1959),411-22

SCHULTZ, O.-E.: Konstitution und Wirkung dickdarmwirksamer Laxantien. Arzneimittel-Forsch. 2 (1952), 49 - 55

SCHWARTZ, W.B., and A.S. RELMAN: Metabolic and renal studies in chronic potassium depletion resulting from overuse of laxatives. J. clin. Invest. 32 (1953), 258

SHEPARD, T. H.: Catalog of teratogenic agents. Johns Hopkins Univ. Press, Baltimore and London 1973

STRAUB, W., und E. TRIENDL: Theorie der Abführwirkung der Folia Sennae und ihrer wirksamen Inhaltsstoffe. Arch. exper. Path. Pharmakol. 185 (1937), 1 - 19

v. TAPPEINER, H.: Lehrbuch der Arzneimittellehre und Arzneiverordnungslehre unter besonderer Berücksichtigung der deutschen und österreichischen Pharmakopoe. 1o. Aufl., Vogel, Leipzig 1913

TEUSCHER, E.: Pharmakognosie. Teil II. Wissenschaftl. Taschenbücher WTB 62. Berlin - Oxford - Braunschweig 197o

VALETTE, G., et M.-L. HUREAU: Mécanisme d'action des anthraglucosides du Séné (Sennosides A et B). Thérapie 12 (1957), 885 - 897

WILSON, J.G.: Present status of drugs as teratogens in man. Teratology 7 (1973), 3 - 16.

FRÖLEMANN, G., und W. VOGT: Entacetylierung und Resorption von phenolischen Laxantien. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. u. Pharmak. 25o (1965), 479 - 487.

BILDANHANG

Die nachfolgenden histologischen Bilder wurden aus Präparaten gewonnen, die mittels üblicher Hämatoxylin - Eosin-Färbung angefärbt wurden. Die Abbildungen sind nur typische Einzelbeispiele aus einer großen Zahl von speziell für diese Untersuchung erstellten Präparateserien.

Abbildung 5
Rattenlunge, Autopsiepräparat 24 Stunden nach einmaliger Applikation von 1 g Aloe-Rohdroge/kg in Wasser (1 g Droge in 5 ml Wasser) - typische Aspirationspneumonie mit dunklen Drogenresten und eitrigem Exsudat im pathologisch erweiterten Bronchus (s. Text).

Abbildung 6
Rattenlunge, Autopsiepräparat (s. Abb. 5) - Peribronchitis mit stark erweitertem Bronchus und zerstörten Epithel.

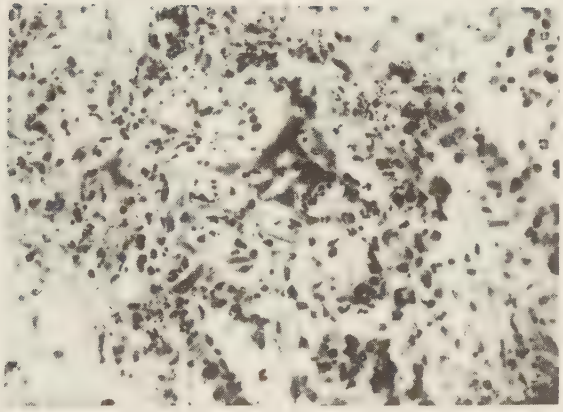


Abb. 5

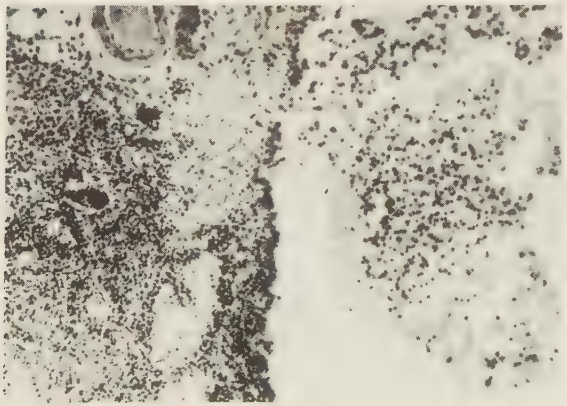


Abb. 6

Abbildung 7
Entzündliche Veränderung im Oesophagus, die von der Trachea auf die Oesophaguswand übergegriffen hat (vgl. Abb. 5)

Abbildung 8
Oesophagus, Ratte, nach subchronischer Applikation von 1 g Aloe-Rohdroge/kg in Wasser (1 g Droge/8 ml), 6 Wochen (2x/Woche), danach 2 Wochen Kontrolle ohne Behandlung - normales histologisches Bild ohne pathologische Veränderungen.

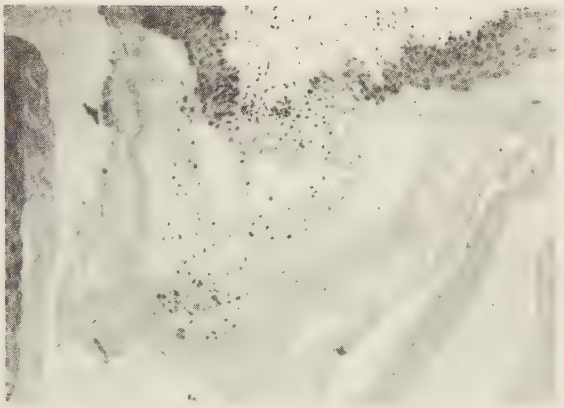


Abb. 7

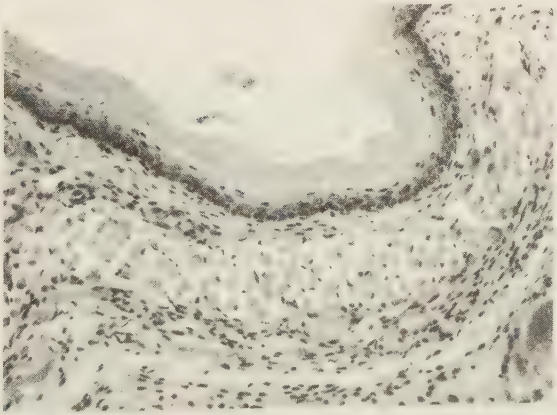


Abb. 8

Abbildung 9
Rattenleber, nach subchronischer Applikation von Aristochol^{R}-Konzentrat (gleiche Dosis wie in Abb. 8) - normales histologisches Bild, im Schnitt größere, nur wenig mit Blut gefüllte Vene; keine Anzeichen für Mehrdurchblutung.

Abbildung 10
Rattenlunge, nach subchronischer Applikation von Aristochol^{R}-Konzentrat (gleiche Dosis wie in Abb. 8) - normale Septa interalveolaria, keine Anzeichen für Verdickung (keine Hyperämie).

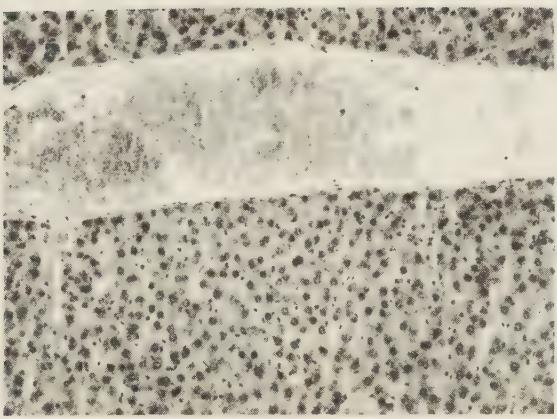


Abb. 9

Abb.1o

Abbildung 11
Rattenniere, nach subchronischer Applikation von 2oo mg Aloin/kg (2x wöchentlich) über 6 Wochen, danach 2 Wochen Nachbeobachtung ohne Behandlung - im Schnitt drei normale Glomerula, keine pathologischen Veränderungen, keine Anzeichen für Hyperämie

Abbildung 12
Rattenniere, wie Abb. 11 - im Schnitt reguläre Hauptstücke ohne Anzeichen für pathologische Veränderungen.

Abbildung 13
Rattenniere, Sammelrohre, wie Abb. 11 - keine pathologischen Veränderungen

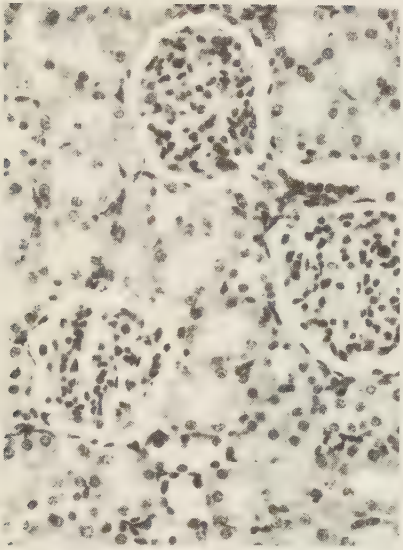


Abb.11

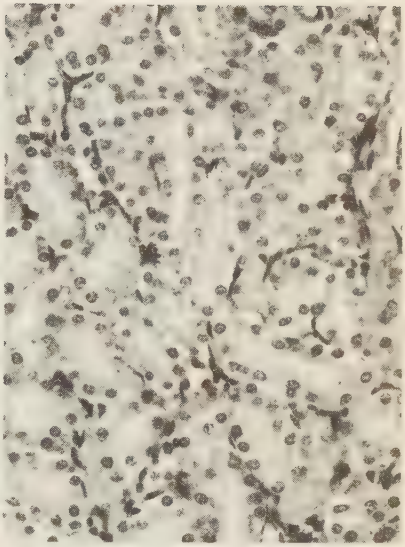


Abb.12

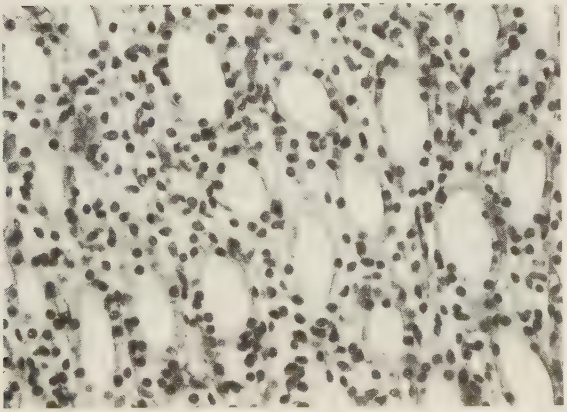


Abb.13

Abbildung 14
Ratte, Magenschleimhaut, nach subchronischer Applikation von Aristochol^{R}-Konzentrat (vgl. Abb. 8) - keine Anzeichen für epitheliale Schädigung, normale Verteilung der Drüsenzellen.

Abbildung 15
Ratte, Längsschnitt durch das Kolon, nach subchronischer Applikation von Aloin - unverändertes Epithel, normal mit Schleim gefüllte Becherzellen. Keine Anzeichen für eine Hyperämie.

Abb.14

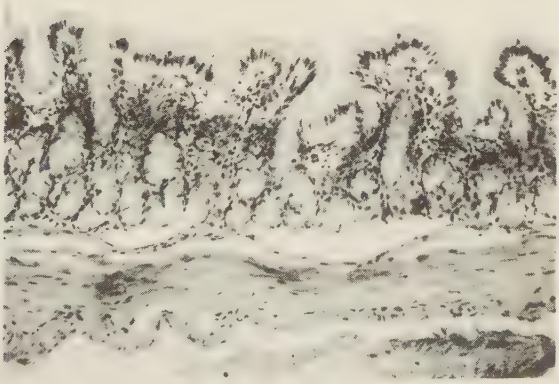


Abb.15

Abbildung 16
Ratte, Aorta, nach subchronischer Applikation von Roh-Aloe - Wandaufbau normal (neben der Adventitia ein Läppchen braunes Fettgewebe).

Abbildung 17
Myokard, Ratte, nach subchronischer Applikation von Aristochol^{R}-Konzentrat - normales histologisches Bild ohne Anzeichen für eine Hyperämie.

Abbildung 18
Uterus, Ratte, nach subchronischer Applikation von Aloin - normales histologisches Bild ohne Anzeichen für eine Hyperämie.

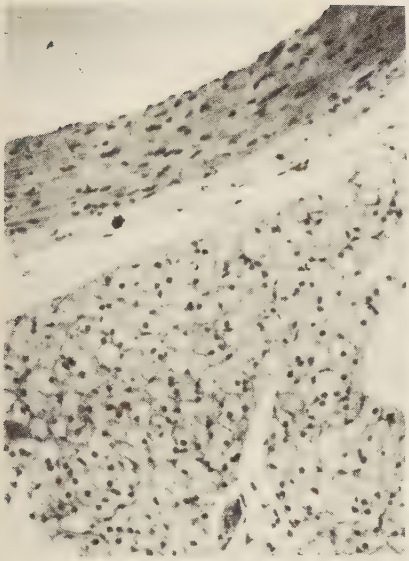


Abb. 16

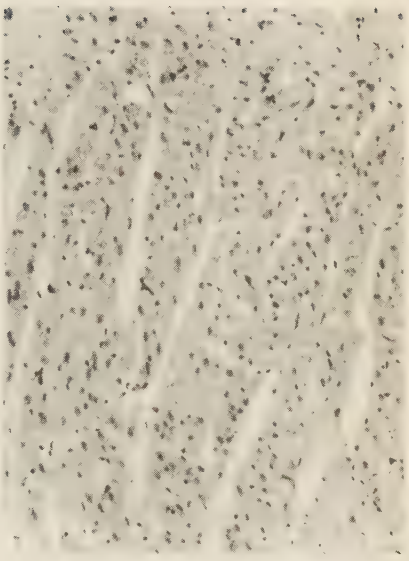


Abb. 17

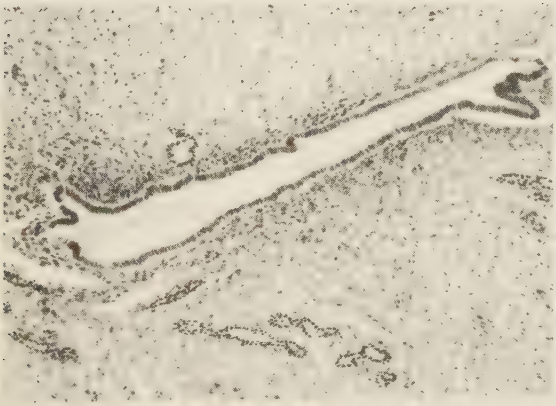


Abb. 18

Herrn Prof. Dr. med. M. Pospisil danke ich für die Überlassung des Themas, sein stetes förderndes Interesse und im besonderen Maße für die Beratung bei der Interpretation der histologischen Präparate.

Herrn Apotheker W. FALK, Firma STEINER & Co., Deutsche Arzneimittel-Gesellschaft, Berlin, bin ich für die Überlassung von Aloe-Droge und Extrakten sowie von Versuchsmengen Aristochol^{R}-Konzentrat zu Dank verpflichtet. Außerdem danke ich Herrn FALK für die Besorgung spezieller Aloe-Literatur.

Herr Assist.-Prof. Dr. rer. nat. R. KOETZ war mir bei der Abfassung des Manuskriptes behilflich. Ich danke ihm besonders für einige Ratschläge bei der Behandlung der teratologischen Experimente und zur Interpretation des Hauptthemas.

Herr Dr. med. vet. R. SIKO, die medizinisch-technischen Assistentin en Frau C. EHRHORN und Frl. H. STÖRJE waren bei den Tierexperimenten, Frl. U. SAUBABLER war bei der Herstellung der Mikrophotographien eine unschätzbare Hilfe. Es ist mir ein Vergnügen, ihnen an dieser Stelle herzlich für ihre Unterstützung zu danken.

Lebenslauf

Am 24. August 1941 wurde ich als Tochter des Dr. med. Werner Bangel und seiner Ehefrau Hanne, geb. Decius, in Westhofen/Rheinhessen geboren.

Besuch der Volksschulen Westhofen und Brake-Bielefeld, des Altsprachlichen Gymnasiums Worms. Ab Frühjahr 1961 Tätigkeit in der väterlichen Praxis. 1965 Medizinstudium Frankfurt/Main, ab 1969 Studium in Hamburg, dort 1971 Staatsexamen. Medizinal- bzw. Assistentenzeit in Baden-Baden, Lindenfels, Rüsselsheim und Andernach.

Nach Zwischenaufenthalt in den Vereinigten Staaten arbeitete ich ab Oktober 1974 bis September 1975 auf der I. Inneren Abteilung des Stadtkrankenhauses Berlin-Moabit im Rahmen des Aus- und Fortbildungsprogrammes für Ärzte der Bundesrepublik. Während dieser Zeit habe ich die experimentellen Arbeiten zu dieser Dissertation am Anatomischen Institut der Freien Universität Berlin durchgeführt.

Elke Bangel